

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU  
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU**

**Odboru za doktorate**

**Predmet:** Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr dr Aleksandra Rankovića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Miodraga Vrbića o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr dr Aleksandra Rankovića iz Niša, pod odobrenim naslovom „**Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa**“ i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- Prof.dr Maja Jovanović, predsednik, Medicinski fakultet Niš**
- Prof.dr Miodrag Vrbić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**
- Prof.dr Željko Mijailović, član, Medicinski fakultet Kragujevac**
- Prof.dr Marina Dinić, član, Medicinski fakultet Niš**
- Prof.dr Zoran Veličković, član, Medicinski fakultet Niš**

**REFERAT**

**Opšti podaci**

Kandidat mr dr Aleksandar Ranković, lekar specijalista infektologije zaposlen na Klinici za infektivne bolesti KC Niš, obavio je istraživanje na Klinici za infektivne bolesti, Centralnoj laboratoriji, Institutu za radiologiju KC u Nišu i Institutu za javno zdravlje u Nišu.

**Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme**

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni ciljevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

**Tehnički opis disertacije**

Disertacija je napisana na 97 strana i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetka, Uvoda, Radne hipoteze, Cilja studije, Materijala i metoda rada, Rezultata ispitivanja, Diskusije, Zaključka, Literature. Teza sadrži 7 slika i 9 shema, 20 tabela, 9 grafikona i 121 citata, mahom

najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2010, font Times New Roman veličine 12 pt.

### **Karakteristike doktorske disertacije**

Doktorska disertacija mr dr Aleksandra Rankovića pod naslovom, „**Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa**“ je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti infektologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike i terapije bakterijskih meningitisa. U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obrađeni i dobro dokumentovani tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo će doprineti boljem dijagnostičkom postupku i lečenju bolesnika sa bakterijskim meningitisom. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja.

U studiju je uključeno 54 pacijenta kod kojih je postavljena dijagnoza bakterijskog meningitisa na osnovu kliničke slike, citološkog, hemijskog i bakteriološkog likvorskog nalaza. Posebna pažnja je posvećena praćenju reaktanata zapaljenja i njihovom značaju u blagovremenom postavljanju dijagnoze ove najteže manifestacije infekcija centralnog nervnog sistema. Istovremeno evaluiranje i značaj rezultata dobijenih imidžing tehnikama pregleda endokranijuma (CT, MR.), i EEG pregleda.

Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose najnoviji podaci o etiologiji, epidemiologiji, patogenezi i podeli meningitisa, kao i o dijagnostičkim procedurama koje su neophodne da bi se postavila dijagnoza i omogućilo adekvatno praćenje pacijenata sa bakterijskim meningitisom. Posebno se ističe značaj rane dijagnoze oboljenja u cilju što ranijeg započinjanja sa adekvatnom antibiotskom terapijom.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani:

Glavni cilj studije je da se izvrši prikaz bakterijskih meningitisa lečenih na Klinici za infektivne bolesti u Nišu – KC Niš, njihovih mogućih kliničkih karakteristika, rezultata parakliničkih ispitivanja, etioloških agenasa, tretmana, komplikacija i ishoda bolesti, radi evaluacije dobijenih podataka u pogledu formiranja najcelishodnijeg dijagnostičko-terapijskog pristupa oboljenju

Specifični ciljevi studije:

- Utvrditi makroskopske, citološke i hemijske karakteristike likvora kod obolelih od bakterijskog meningitisa i proceniti njihov značaj za prognozu oboljenja
- Bakteriološkim pregledom likvora utvrditi etiologiju i učestalost pojedinih prouzročivača
- Proceniti značaj krvne slike, CRP i PCT u postavljanju dijagnoze sa posebnim osvrtom na njihov značaj u diferencijaciji sa virusnim infekcijama centralnog nervnog sistema

- Proceniti značaj pojedinih kliničkih simptoma, pre svega meningealnih znakova, u postavljanju dijagnoze
- Proceniti značaj imidžing tehnika pregleda endokranijuma (CT, MR,), i EEG pregleda
- Formiranje najcelishodnijeg dijagnostičko terapijskog pristupa oboljenju

U poglavlju **materijal i metode** opisane su institucije u kojima je vršeno istraživanje i broj obrađenih bolesnika. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje u rad. Ispitivanjima je evaluirana klinička prezentacija infekcije, laboratorijski parametri zapaljenjskog i likvornog sindroma, nalazi imidžing tehnika pregleda endokranijuma (CT, MR,), EEG, rezultati mikrobioloških analiza i preduzeti, pre svega antibiotski tretman.

Dobijeni podaci su analizirani u kontekstu uzajamne, kao i ukupne povezanosti sa celokupnim tokom i ishodom bolesti. Dat je detaljan opis dijagnostičkih procedura koje odgovaraju u potpunosti najsavremenijim standardima za postavljanje dijagnoze i praćenje progresije kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom, kao i pregled statističkih metoda i principa koji su korišćeni u analizi podataka.

**Rezultati** su prikazani tabelama i grafikonima.

Od ukupno 54 ispitanika koliko je činila celokupna populacija bilo je 20 (37,0%) žena i 34 (63,0%) muškaraca, prosečne starosti  $52,37 \pm 18,10$  godina, među kojima je najmlađi ispitanik imao 19, a najstariji 85 godina. Utvrđeno je da su muškarci bili značajno stariji u odnosu na žene. Najčešća dijagnoza na prijemu je bila Meningitis non specificata (NOS) kod 88,8%, dok su po dva ispitanika (3,7%) imali dijagnoze Status febrilis, Meningitis bacterialis i Comma.

Dijagnoza na otpustu Meningitis bacterialis postavljena je kod 48 (88,9%) bolesnika, dok su po dvoje 2(3,7%) imali dijagnoze TBC meningitis, Meningitis bacterialis otogenes.

Kod 32 (59,3%) bolesnika bakteriološki pregled likvora je bio negativan, 6 (11,1%) je imalo Klebsielu, po 4 (7,4%) Pneumokok i Stafilokok, dok je po dvoje bolesnika u nalazu imalo Gram pozitivne bakterije, Pseudomonas, Listeriju monocitogenes i Meningokok.

Evidentna je promena etioloških agenasa jer se kao najčešći prouzročivač javlja Klebsiela, a zastupljenisu i multirezistenti mikroorganizami Pseudomonas i Stafilokokkao posledica učestalije pojave bolesti u interhospitalnim uslovima (nakon neurohirurških intervencija i kod bolesnika sa komorbiditetima). Posebnu pažnju zaslužuje podatak da je zamućen likvor na prijemu imalo svega 16 ispitanika ili 29,6%, dok većina drugih autora navodi da je odlika likvora kod bakterijskih meningitisa njegova zamućenost. Ovo je najverovatnije posledica činjenice da je veći broj pacijenata bio prethodno tretiran antibiotskom terapijom tzv dekapitirani meningitis.

Bolesnici koji su na prijemu imali hipotermiju su u 10 puta većem riziku za smrtni ishod (HR=10,692,  $p=0,027$ ). Ispitanici koji su imali vrednosti glikorahije  $\leq 1,20$  mmol/l su imali veći procenat smrtnosti dok u grupi sa vrednostima većim od 3,05 mmol/l nije bilo smrtnih ishoda. Takođe je utvrđeno da je preživljavanje bilo značajno kraće ako je proteinorahija bila veća od 1,2 gr/l. Najgoru prognozu su imali oni sa niskom glikorahijom, visokom proteinorahijom i malim brojem ćelijskih elemenata u likvoru. Poremećaj stanja svesti je bio najzastupljeniji klinički simptom sa 77,8%, a zatim sledi otežana pokretljivost vrata pri antefleksiji koja je bila prisutna kod 63% ispitanika.

Najspecifičniji marker za bakterijsku infekciju je povišen nivo PCT, što je u korelaciji sa nalazom i drugih istraživača. Imidžing tehnike nisu dale značajniji doprinos u dijagnostici a

posebno diferencijaciji između virusnih i bakterijskih oboljenja, jer na MSCT u 77,8% slučajeva nalaz je bio bez promena, a samo su u 18,5% opisane promene koje odgovaraju meningitisu. Terapiju po vodiču je primalo 36 (66,7%) bolesnika, 4 (7,4%) po antibiogramu, dok je u 6 bolesnika (11,1%) terapija bila menjana u skladu sa evaulacijom njihovog kliničkog nalaza. Preporučuje se što ranije započinjanje terapije u skladu sa vodičima, u kojoj trebaju biti cefalosporini treće generacije i glikopeptidi, vodeći računa o životnom dobu pacijenta i podacima o hroničnim otitisima, sinuzitisima, traumama lobanje jer oni mogu uputiti na očekivanog prouzrokovača ili kao i neurohirurških intervencija i interhospitalnom nastanku oboljenja koji mogu uputiti na neočekivanog prouzrokovača.

Mortalitet je bio 18,5% što je u skladu sa najboljim rezultatima drugih autora i pokazatelj je pravovremenog i adekvatnog dijagnostičko-terapijskog postupka.

**Diskusija rezultata** je u skladu sa metodologijom drugih studija koje ispituju etiologiju, epidemiologiju, kliničku sliku, dijagnostičke metode i terapiju bakterijskih meningitisa. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija.

Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu rane dijagnoze i pravovremene adekvatne terapije bakterijskih meningitisa.

Poslednje poglavlje **literatura** sadrži 121 referencu, uglavnom novijeg datuma na engleskom govornom području.

## **Ocena naučnog doprinosa disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „**Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa**“ predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti infektologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni ciljevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom, i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih svetskih studija iz oblasti dijagnostike i terapije bakterijskih meningitisa, sa posebnim osvrtom na značaj nalaza lumbalne punkcije, kliničke slike, anamnestičkih podataka (uslove ekspozicije i dispozicije), i životnog doba u ranoj dijagnostici oboljenja. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj dijagnostici i blagovremenoj primeni antibiotika od čega zavisi ishod oboljenja.

## **Zaključak komisije**

Kandidat mr dr Aleksandar Ranković, autor doktorske disertacije pod nazivom, „**Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa**“ iskazao je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dao je doprinos u dijagnostici i terapiji bakterijskih meningitisa, koji danas predstavljaju jedno od najtežih oboljenja u infektologiji sa mortalitetom preko 20% i pored primene najnovijih generacija antibiotika.

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

**-Prof.dr Maja Jovanović, predsednik, Medicinski fakultet Niš**

---

**-Prof.dr Miodrag Vrbić, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**

---

**-Prof.dr Željko Mijailović, član, Medicinski fakultet Kragujevac**

---

**-Prof.dr Zoran Veličković, član, Medicinski fakultet Niš**

---

**-Prof.dr Marina Dinić, član, Medicinski fakultet Niš**

---

## **Glavni naučni doprinos doktorske disertacije**

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o razumevanju kliničke slike, procene značaja indikatora zapaljenja u smislu ranog postavljanja dijagnoze, praćenja kliničkog toka i izbor adekvatnog antibiotika. Kako je blagovremeno lečenje najvažnije u koracima koji slede, ovim bi se sprečili osnovni problemi u lečenju bakterijskih meningitisa, neurološke sekvele i smrtni ishod. Rezultati ove studije će u velikoj meri pomoći kliničkim lekarima da sveobuhvatno obrade pacijenta sa bakterijskim meningitisom i da na osnovu utvrđenih parametara brzo postave dijagnozu oboljenja i započinu terapiju.

## **Main scientific contribution of the doctoral dissertation**

Original and unique scientific paper, well-conceived, with clearly defined aims and results of huge importance for academic community and clinical practice as well, especially for understanding the clinical presentation, evaluation of the importance of indicators of inflammation in terms of early diagnosis, monitoring the clinical course and selection of appropriate antibiotics. How is a timely manner treatment of the most important steps that follow, this would prevent the main problems in the treatment of bacterial meningitis, neurological sequelae or death. The results of the study will greatly help clinicians to comprehensively treat patients with bacterial meningitis, and based on established parameters quickly diagnose the disease and begin treatment.

**Broj publikovanih radova: 6**

## **Autorski rad mr.dr Aleksandra Rankovića sa SCI liste iz teme doktorske disertacije**

Aleksandar Rankovic, Miodrag Vrbić, Maja Jovanović i sar. OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF BOTULISM.2016; Prihvaćen za štampu Vojno sanitetski pregled.

**PREDMET: Zahtev za davanje saglasnosti na odluku o usvajanju izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji**

Molimo da date saglasnost na odluku o usvajanju izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji koju je donelo Nastavno-naučno veće fakulteta broj 06-D-852/14, od 27.06.2016 godine.

**PODACI O KANDIDATU**

**PREZIME I IME KANDIDATA:**

Ranković Aleksandar

**NAZIV ZAVRŠENOG FAKULTETA:**

Medicinski fakultet - Niš

**ODSEK, GRUPA, SMER:**

Medicina

**GODINA DIPLOMIRANJA:**

2004

**NAZIV MAGISTARSKJE TEZE:**

"Značaj serumske koncentracije prokalcitonina u septičnim stanjima

**NAUČNO POLJE/UMETNIČKO POLJE:**

Medicinske nauke

**NAUČNA OBLAST/UMETNIČKA OBLAST:**

Medicina

**GODINA ODBRANE:**

2013

**FAKULTET I MESTO:**

Medicinski fakultet, Niš

**BROJ PUBLIKOVANIH RADOVA:**

6

**PUBLIKOVANI RADOVI:**

(navesti reference kandidata kojima ispunjava uslov za odbranu doktorske disertacije):

- Aleksandar Rankovic, Miodrag Vrbić, Maja Jovanović i sar. OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF BOTULISM.2016; Vojno sanitetski pregled. Prihvaćen rad za štampu (u prilogu potvrda Uredništva).

**NAZIV I SEDIŠTE ORGANIZACIJE U KOJOJ JE KANDIDAT ZAPOSLEN:**

Klinika za infektivne bolesti. KC Niš

**RADNO MESTO:**

Specijalista infektologije

**PODACI O DISERTACIJI**

**NAZIV DISERTACIJE:**

**PRAĆENJE IZMENA ETIOLOGIJE I KLINIČKE PREZENTACIJE BAKTERIJSKIH MENINGITISA U CILJU DEFINISANJA RACIONALNOG DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG PRISTUPA**

**NAZIV DISERTACIJE NA ENGLISKOM:**

**TRACING CHANGES IN ETIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION OF BACTERIAL MENINGITIS AIMED AT DEFINING RATIONAL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH**

**NAUČNO POLJE/UMETNIČKO POLJE:**

Medicinske nauke

**NAUČNA OBLAST/UMETNIČKA OBLAST:**

Medicina

WEB ADRESA na kojoj se nalazi izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:  
[http://tempns1.junis.ni.ac.rs:7778/docr\\_web/plsql/doc\\_prikaz.download?p\\_file=F28349/Izveštaj\\_komisije\\_DS\\_Aleksandar\\_Ranković.docx](http://tempns1.junis.ni.ac.rs:7778/docr_web/plsql/doc_prikaz.download?p_file=F28349/Izveštaj_komisije_DS_Aleksandar_Ranković.docx)

**MENTOR (ime i prezime, zvanje):**

Vrbić Miodrag, Vanredni profesor

**SASTAV KOMISIJE ZA OCENU DISERTACIJE:**

- Jovanović Maja, Vanredni profesor
- Vrbić Miodrag, Vanredni profesor
- Mijailović Željko, Redovni profesor
- Dinić Marina, Vanredni profesor
- Veličković Zoran, Vanredni profesor

**GLAVNI DOPRINOS DISERTACIJE (tekst do 100 reči):**

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o razumevanju kliničke slike, procene značaja indikatora zapaljenja u smislu ranog postavljanja dijagnoze, praćenja kliničkog toka i izbor adekvatnog antibiotika. Kako je blagovremeno lečenje najvažnije u koracima koji slede, ovim bi se sprečili osnovni problemi u lečenju bakterijskih meningitisa, neurološke sekvele i smrtni ishod. Rezultati ove studije će u velikoj meri pomoći kliničkim lekarima da sveobuhvatno obrade pacijenta sa bakterijskim meningitisom i da na osnovu utvrđenih parametara brzo postavе dijagnozu oboljenja i započnu terapiju.

U prilogu dostavljamo:

- Izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije broj 06-6056 od 07.06.2016 godine.
- Odluku Nastavno-naučnog veća fakulteta broj 06-D-852/14 od 27.06.2016 godine o usvajanju izveštaja komisije

M.P.

Medicinski fakultet, Studijska grupa Medicina

DEKAN:

Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević



Univerzitet u Nišu  
Medicinski fakultet  
Br.06-D-852/14  
Datum: 29.6.2016. god.  
Niš

Nastavno-naučno veće Medicinskog fakulteta u Nišu, na sednici održanoj 27.6.2016. godine, donelo je

## ODLUKU

**USVAJA SE** izveštaj komisije o oceni izrađene doktorske disertacije, pod naslovom „ **Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa**”, **mr Aleksandra Rankovića**, koji je sastavni deo ove odluke uz obaveznu pribavljanja saglasnosti Univerziteta u Nišu.

Predsednik  
Nastavno-naučnog veća

Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević

